

Cardio Vasculair Risico Management – terug naar de basis

CNE 28-03-2023

ANUJA BAIDJNATH MISIER

STICHTING APOTHEKERS HAARLEMSE ZIEKENHUIZEN

(Potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
Sponsoring of onderzoeksgeld	Geen
Honorarium of andere (financiële) vergoeding	Sprekersvergoeding
Aandeelhouder	Geen

Disclosure

Inhoud

Inleiding

6-step

Hypertensie en dyslipidemie

- Achtergrond en geneesmiddelen
- Farmacotherapie + Farmacodynamie

Diabetes

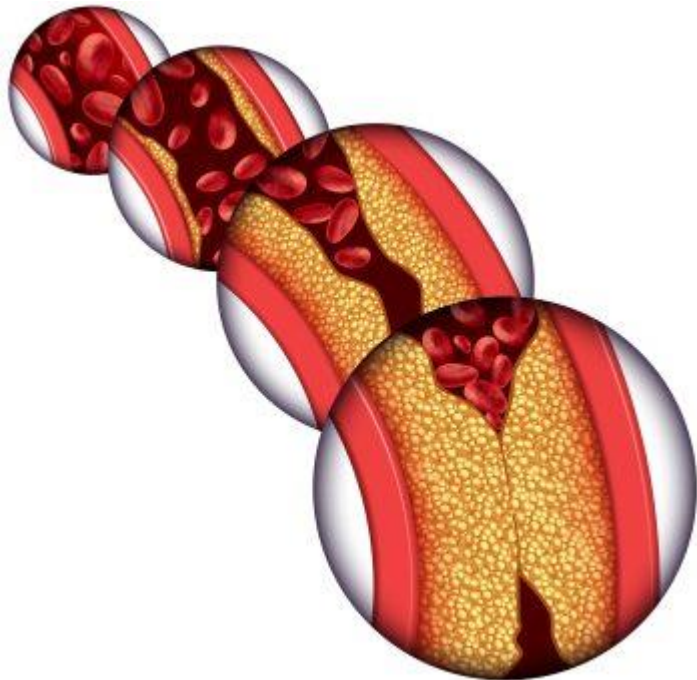
Voorschrijfcascades

Casussen Quiz (met prijs voor de nummer 1)

- Hoe maak ik een bewuste keuze?

Take home messages

Inleiding



Atherosclerosis

Men more suffer atherosclerosis than women

Complications

- Stroke
- Heart attack
- Gangrene

Risk

- Diabetes
- Smoking
- Vitamin B6 deficiency
- Advanced age
- Obesity
- Male sex
- Genetic abnormalities
- Sedentary lifestyle
- Unhealthy food
- Hypertension
- White blood cells
- Postmenopausal estrogen deficiency
- Chlamydia pneumoniae

Prevention & Treatment

- Weight loss
- Diet
- Exercise
- Fat
- Cholesterol substances (plaques)

Narrowed artery

Tabel 1

Risicocategorieën

■ Zeer hoog risico ■ Hoog risico ■ Laag tot matig verhoogd risico

	Streefwaarde LDL-cholesterol (mmol/l)			Streefwaarde systolische bloeddruk (mmHg)**			Beleid
	≤ 70 jaar	> 70 jaar		≤ 70 jaar	> 70 jaar		
		Niet kwetsbaar	Kwetsbaar		Niet kwetsbaar	Kwetsbaar	
Eerder vastgestelde hart- of vaatziekte (onder andere acuut coronair syndroom; angina pectoris; coronaire revascularisatie; TIA of beroerte; aorta-iliofemorale atherosclerose; aorta-aneurysma; claudicatio intermittens of perifere revascularisatie). Bij beeldvorming aangevoelde atherosclerotische stenose of ischemie	< 1,8	< 2,6	Indien medicatie wordt gegeven bij voldoende levensverwachting: < 2,6	< 140 (eventueel < 130*)	< 150 (eventueel < 140*)	< 150 en ≥ 70 diastolisch	Leefstijladvies Medicamenteuze therapie meestal aangewezen
Diabetes mellitus met orgaanschade , zoals proteinurie, of met een belangrijke risicofactor, zoals roken of ernstige hypercholesterolemie (TC > 8 mmol/l) of ernstig verhoogde bloeddruk (≥ 180 mmHg)	< 2,6	< 2,6 (overweeg medicatie bij voldoende levensverwachting)	Geen medicatie starten of stop lipidenverlagende medicatie	< 140 (eventueel < 130*)	< 150 (eventueel < 140*)	< 150 en ≥ 70 diastolisch	Leefstijladvies Overweeg medicamenteuze behandeling
Ernstige chronische nier schade: eGFR < 30 of 30-44 met ACR 3-30; eGFR 45-59 met ACR > 30							
Tienjaarsrisico op sterfte aan HVZ met SCORE ≥ 10%							
Matige chronische nierschade: eGFR 30-44 met ACR < 3; eGFR 45-59 met ACR 3-30; eGFR ≥ 60 met ACR > 30	< 2,6	< 2,6 (overweeg medicatie bij voldoende levensverwachting)	Geen medicatie starten of stop lipidenverlagende medicatie	< 140 (eventueel < 130*)	< 150 (eventueel < 140*)	< 150 en ≥ 70 diastolisch	Leefstijladvies Overweeg medicamenteuze behandeling
De meeste andere personen met diabetes mellitus die geen zeer hoog risico hebben							
Ernstig verhoogde enkele risicofactor (TC > 8 mmol/l of bloeddruk ≥ 180 mmHg)							
Tienjaarsrisico op sterfte aan HVZ met SCORE ≥ 5% en < 10%	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	Leefstijladvies aanbevolen Medicamenteuze therapie zelden aangewezen
Tienjaarsrisico op sterfte aan HVZ met SCORE < 5%. Veel personen van middelbare leeftijd vallen in deze categorie. Jongeren met DM type 1 zonder klassieke risicofactoren							

Beleid bij zeer hoog risico: leefstijladvies + medicatie meestal aangewezen

Zeer hoog risico

1. Eerder vastgestelde hart- of vaatziekte
2. Diabetes mellitus type 2 met orgaanschade zoals proteïnurie OF met belangrijke risicofactoren:
 1. Roken of ernstig verhoogd cholesterol (TC > 8 mmol/l) dan wel verhoogde bloeddruk (\geq 180 mmHg)
3. Ernstige chronische nierschade (eGFR < 30 of 30-44 met ACR 3-30; eGFR 45-59 met ACR > 30)
4. Een berekende SCORE \geq 10% (risico op sterfte binnen 10 jaar)

Beleid bij hoog risico: leefstijladvies + overweeg medicatie

Hoog risico

1. Matige chronische nierschade (eGFR 30-44 met ACR < 3; eGFR 45-59 met ACR 3-30; eGFR ≥ 60 met ACR > 30)
2. Ernstig verhoogde enkele risicofactor:
 1. TC >8 mmol/l of systolische bloeddruk ≥180 mmHg
3. De meeste anderen met DM zonder een zeer hoog risicofactor
4. Een berekende SCORE ≥5% en <10%.

Beleid: leefstijladvies aangewezen, medicatie zelden aangewezen

Laag tot matig
verhoogd risico

1. Tienjaarsrisico op sterfte aan HVZ met SCORE < 5%. Veel personen van middelbare leeftijd vallen in deze categorie.
2. Jongeren met DM type 1 zonder klassieke risicofactoren

Aanvullende risico-modificatoren



FAMILIEANAMNESE PREMATURE
HVZ BIJ EERSTEGRAADS
FAMILIELEDEN ($\sigma \leq 55$, $\text{♀} \leq 65$)



PSYCHOSOCIALE FACTOREN



CALCIUMSCORE CORONAIRE
(INDIEN BEKEND)



ZIE AF VAN MEEWEGEN
BMI/MIDDELOMTREK TER
VERBETERING RISICO SCHATTE

SCORE is niet geschikt voor

- Patiënten die al medicatie gebruiken
- Jongeren
- Ouderen: addendum biedt genoeg handvaten
- Patiënten met vaatziekten: overweeg SMART
- Patiënten met DM: overweeg ADVANCE

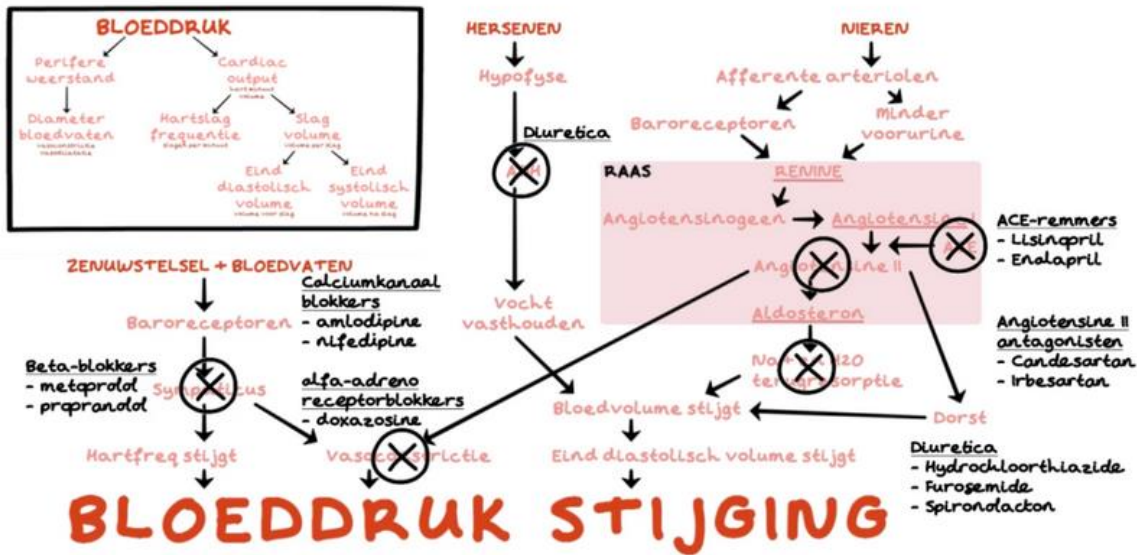


Six-step

1. Probleem van de patiënt
2. Doel behandeling
3. Behandelingsmogelijkheden (indicatiegericht)
4. Selecteer de geschikte behandeling gericht op de patiënt
5. Definitieve behandeling en patiënten informatie
6. Plan controle en vervolg

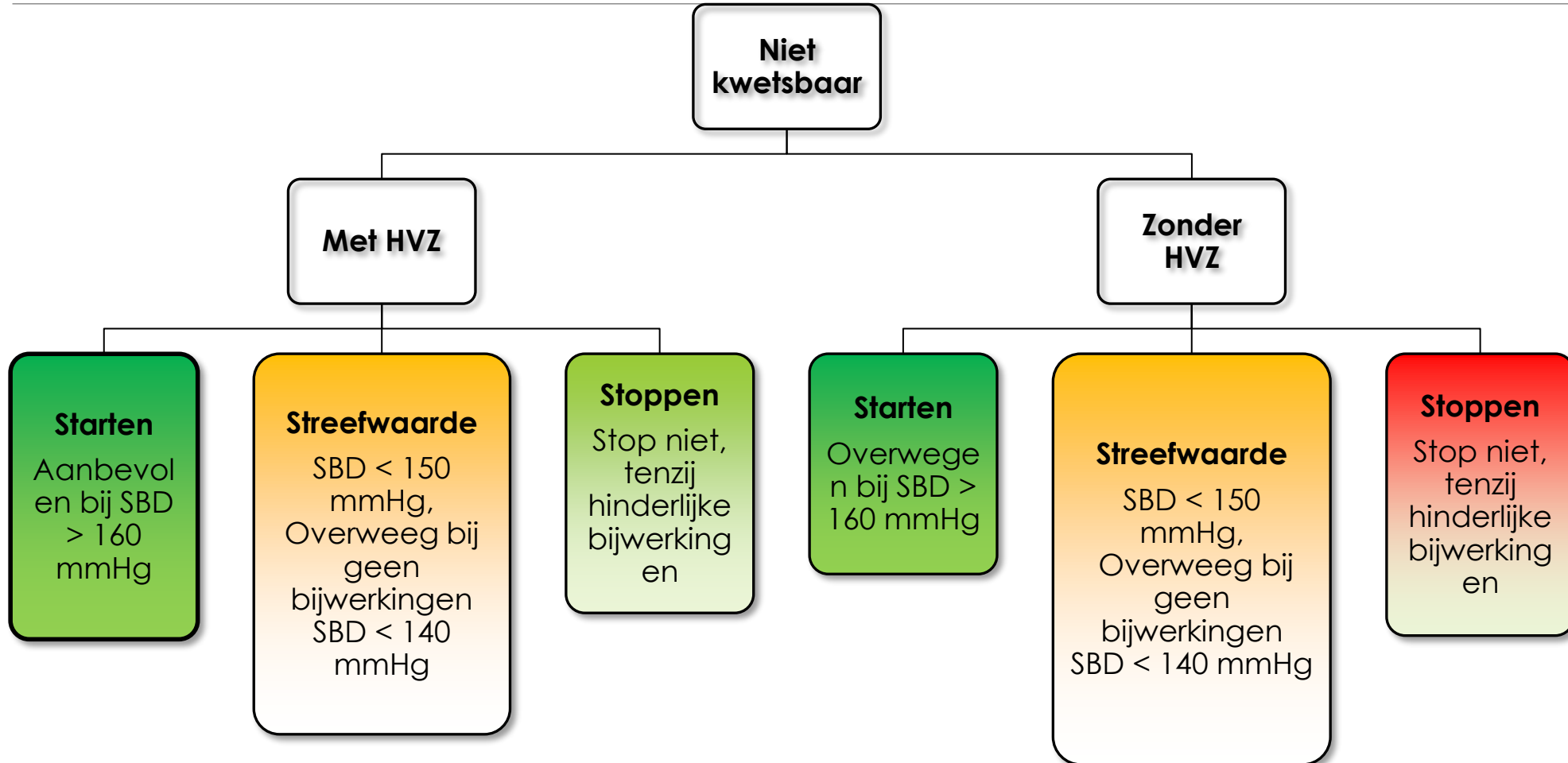
Hypertensie en dyslipidemie

ANTIHYPERTENSIVA

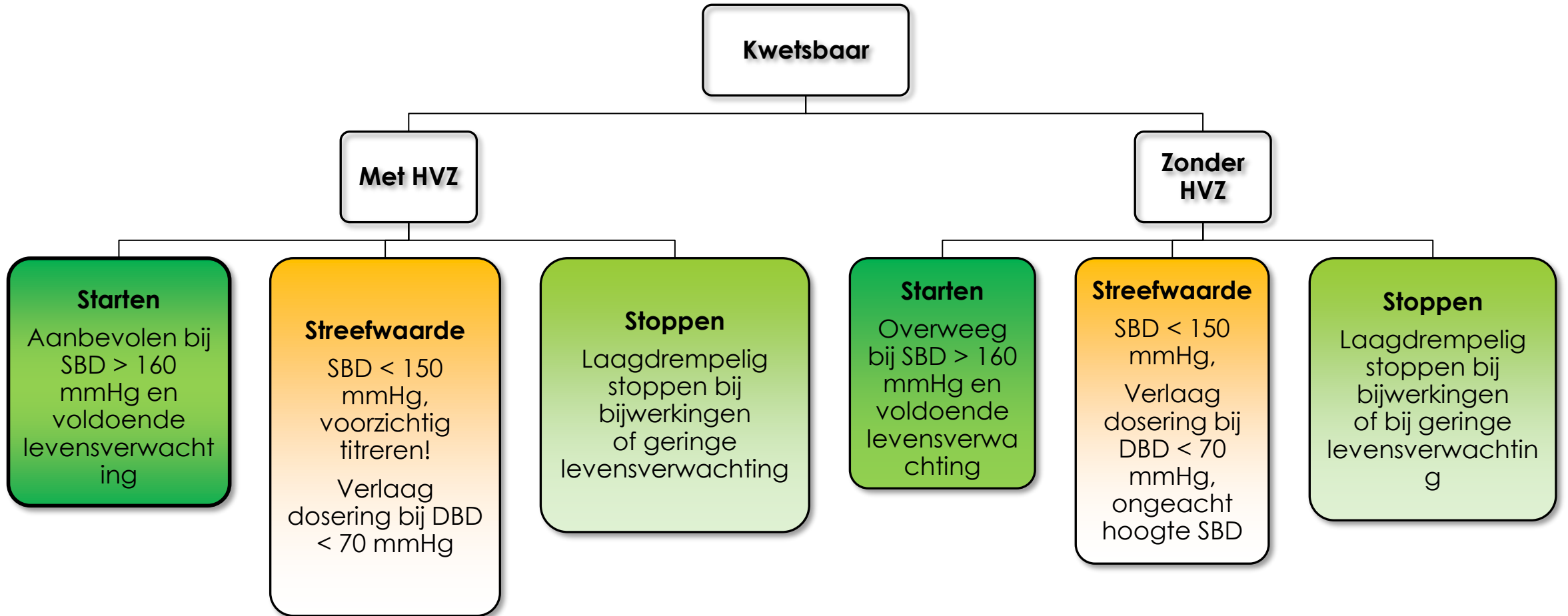


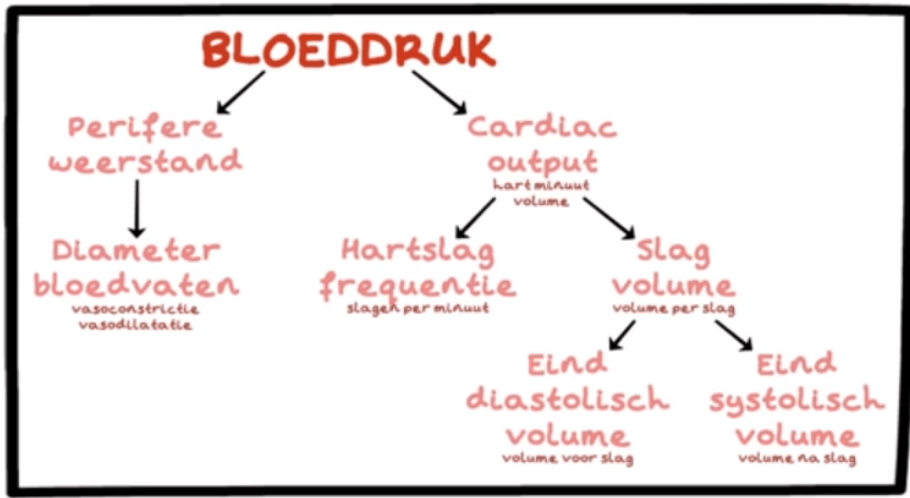
Tekening: Auke Herrema

Bloeddruk bij **niet** kwetsbare ouderen



Bloeddruk bij kwetsbare ouderen





HERSENVEN
Hypofyse

NIEREN

Afferente arteriolen

Baroreceptoren

minder voorurine

ADH

RAAS

RENINE

Angiotensinogeen

Angiotensine I

ACE

Angiotensine II

Aldosteron

Na+ en H2O terugresorptie

Dorst

Bloedvolume stijgt

Eind diastolisch volume stijgt

ZENUWSTELSEL + BLOEDVATEN

Baroreceptoren


Sympaticus

Hartfreq stijgt

vasoconstrictie

Vocht vasthouden

BLOEDDRUK STIJGING



Medicamenteuze behandeling

- Groepen zijn gelijkwaardig aan elkaar; aanwijzingen dat bètablokkers minder effectief zijn
- Starten met combinatietherapie kan worden overwogen bij sterk verhoogde bloeddruk of sterk verhoogd risico.
- Combinatie van 2 middelen in 1 pil kan worden overwogen

Keuze = afhankelijk van patiëntkarakteristieken

Stappenplan



Groep		Ouderen	Bijzonderheid
ACE-remmer (stap 1a)	Enalapril 1 dd 10 mg Lisinopril 1 dd 10 mg Perindopril 1 dd 4 mg Ramipril 1 dd 2,5 mg	50%	- Verminderde NF: 10-30: Starten met ½ of ¼ van dosering. Aanpassen op geleide van effect tot hoogst mogelijk getolereerde dosering
ARB (angiotensinereceptorblokkade) (stap 1b)	Telmisartan 1 dd 40 mg Candesartan 1 dd 8 mg Losartan 1 dd 40 mg Valsartan 1 dd 80 mg	50%	- Minder vaak kriebelhoest dan ACE-I - Verminderde NF: -
Calciumantagonist (stap 1c)	Amlodipine 1 dd 5 mg Lercanidipine 1dd 10 mg		- Bij AF diltiazem mga 1 dd 200 mg of verapamil mga 1 dd 120mg - Bij HF liever niet - Verminderde NF: - - Dosering aanpassen bij verminderde leverfunctie
Thiazidediuretica (stap 1d)	Hydrochloorthiazide 1 dd 12,5 mg Chloortalidon 1 dd 12,5 mg		- Bij jicht/basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom liever niet - Foto sensibiliserende werking: restricties! - Verminderde NF: -
Bètablokker (stap 1e)	Metoprololsuccinaat mga 1 dd 50 mg Atenolol 1 dd 25 mg Bisoprolol 1 dd 5 mg		- 's morgens - Bij verhoogd risico op DM liever niet - Atenolol + bisoprolol: 10-30 = 50% normale dosis

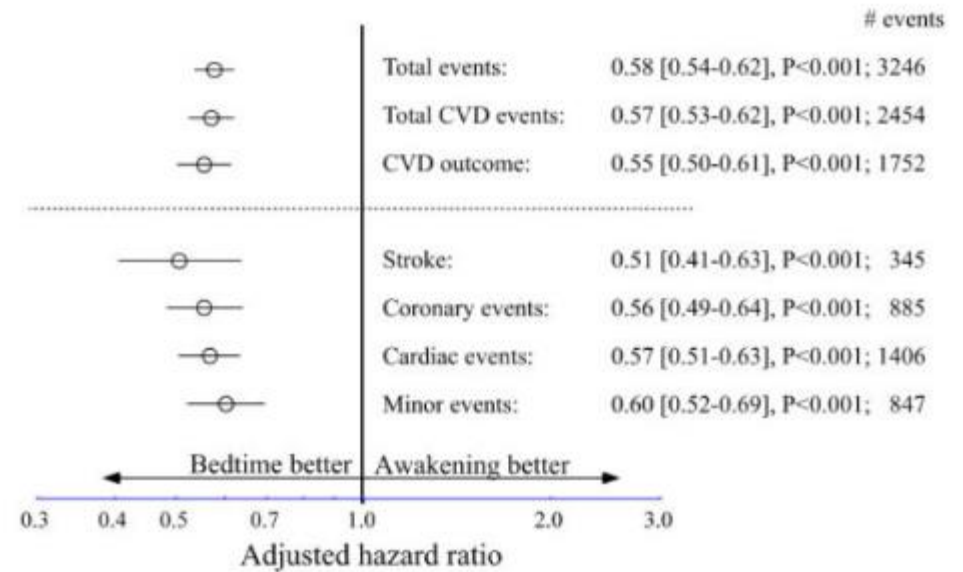
Avondinname vs. ochtendinname

RCT met 19.000 patiënten

- Europese multicenter studie
- looptijd: 6.3 jaar
- ACS, MI, TIA/CVA, HF of
- overlijden door CV oorzaak.

Discussie:

- Etniciteit
- Disbalans in groepen (medicatie)



Voorkeursgeneesmiddelen

Tabel 4 Voorkeursgeneesmiddelen in specifieke situaties

Situatie	Geneesmiddel
Verhoogde albuminurie (> 3 mg/mmol albumine/creatinine)	ACE-R/ARB
Eerder MI/coronairlijden	Bètablokkers, ACE-R/ARB
Angina pectoris	Bètablokkers, calciumantagonisten
Hartfalen	ACE-R/ARB, bètablokkers, diuretica, aldosteronantagonisten
Atriumfibrilleren	Bètablokkers, non-dihydropyridine-calciumkanaalblokkers, ACE-R/ARB, aldosteronantagonisten
Perifeer arterieel vaatlijden	ACE-R
Diabetes mellitus	ACE-R/ARB
Zwangerschap	Methyldopa, labetalol, calciumantagonisten
Personen van West- of Zuid-Afrikaanse afkomst	Diuretica en calciumantagonisten

ACE-R = angiotensineconverterende enzymremmer; ARB = angiotensinereceptorblokker; diuretica = thiazide of thiazideachtig; MI = myocardinfarct; non-dihydropyridine-calciumkanaalblokkers zijn verapamil en diltiazem

Kinetiek

TABEL 1. Farmacologische en ondergeschikte eigenschappen van de 13 in Nederland verkrijgbare β -adrenoceptorantagonisten

<i>stofnaam</i>	<i>gemidd. dagdosis (mg)</i>	<i>biolog. besch. (%)</i>	<i>t_{1/2} in plasma* (uren)</i>	<i>eiwit-bind. (%)</i>	<i>lipo-filie</i>	<i>klaring</i>	<i>MSA*</i>	<i>β_1-select.</i>	<i>ISA*</i>
acebutolol	400	50	3- 6	20	+	hepat.	+/-	+/-	+/-
alprenolol	400	20	2- 3	85	++	hepat.	+	-	+
atenolol	50	50	6-10	5	-	renaal	-	+	-
betaxolol	20	85	14-20	50	+	hepat.	-	+	-
bisoprolol	10	90	8-12	30	+	hep./ren.	-	+	-
labetolol**	600	35	2- 3	50	++	hepat.	-	-	-
metoprolol	200	50	3- 4	12	+	hepat.	+	+	-
oxprenolol	160	40	1- 2	90	+	hepat.	+	-	+
penbutolol	20	65	16-22	98	++	hepat.	+	-	+
pindolol	10	85	3- 4	55	+	hep./ren.	-	-	++
propranolol	160	30	2- 4	75	++	hepat.	++	-	-
sotalol***	200	80	8-16	54	-	renaal	-	-	-
timolol	10	65	2- 5	10	+	hepat.	-	-	-

* Afkortingen: $t_{1/2}$ = eliminatie-halfwaardetijd; MSA = membraanstabiliserende activiteit; ISA = intrinsiek sympathicomimetische activiteit.

** Tevens α -blokkade.

*** Klasse III-anti-aritmische activiteit.

Deze tabel berust mede op gegevens verkregen van de KNMP-Genesmiddelenbank.

Beleid bij nierfunctiedaling

Beleid bij nierfunctiedaling

Na starten ACE-remmer of ARB bij controle na twee weken:

- Bij eGFR 30 tot 59 ml/min/1,73 m²: enige daling van de eGFR na de start met een ACE-remmer/ARB is normaal. Daling van de eGFR met 20% van de uitgangswaarde, met 30 ml/min als ondergrens, is acceptabel. Bij > 20% afname: halveer de dosis en controleer de eGFR na twee weken.
- Bij eGFR 15 tot 30 ml/min/1,73 m²: halveer de dosis en controleer de eGFR na twee weken.
- Bij eGFR < 15 ml/min/1,73 m²: stop ACE-remmer of ARB en controleer de eGFR na twee weken.
- Consulteer of verwijst naar een internist-nefroloog bij aanhoudende lage waarden van de eGFR (< 30 ml/min/1,73 m²).

Na starten spironolacton bij controle na twee weken:

- Bij eGFR 15 tot 44 ml/min/1,73 m²: halveer de dosis en controleer de eGFR na twee weken.
- Bij eGFR < 15 ml/min/1,73 m²: stop spironolacton en controleer de eGFR na twee weken.
- Consulteer of verwijst naar een internist-nefroloog bij aanhoudende lage waarden van de eGFR (< 30 ml/min/1,73 m²).

Beleid in geval van (dreigende) dehydratie

Beleid in geval van (dreigende) dehydratie

Bij gebruik ACE-remmer, ARB en/of diuretica:

- Overweeg controle van eGFR, natrium en kalium in geval van hoge koorts, fors braken of forse diarree.
- Het beleid is afhankelijk van het klinisch beeld en eventuele laboratoriumuitslagen. Overweeg:
 - tijdelijk de dosering van ACE-remmer/ARB/spironolacton te halveren en (overige) diuretica te staken (patiënten zonder hartfalen).
 - tijdelijk de dosering van de ACE-remmer/ARB/diuretica te halveren (patiënten met hartfalen)

Beleid bij elektrolytstoornissen bij controle na twee weken

Hyperkaliëmie

- Kalium $\leq 5,5$ mmol/l: geen verdere actie vereist.
- Kalium $> 5,5$ mmol/l: halveer de dosis ACE-remmer/ARB en/of spironolacton en controleer het kalium na twee weken.
- Kalium $> 6,0$ mmol/l: stop de ACE-remmer/ARB en/of spironolacton en controleer het kalium na twee weken. Overleg zo nodig met de internist.

Hypokaliëmie

- Verhoog de dosering van een eventuele ACE-remmer of ARB, voeg spironolacton toe en/of geef kalium- en magnesiumsupplementen (hypokaliëmie gaat hand in hand met hypomagnesiëmie, maar treedt eerder op).

Normo- of hypovolemische hyponatriëmie

- Stop thiazidediuretica en overleg zo nodig met internist of cardioloog over beleid over overige diuretica, zoutinname en eventuele vochtbeperking.

Dyslipidemie

Voorkeur: simvastatine 1 dd 40 mg (op basis van kosten en effectiviteit)

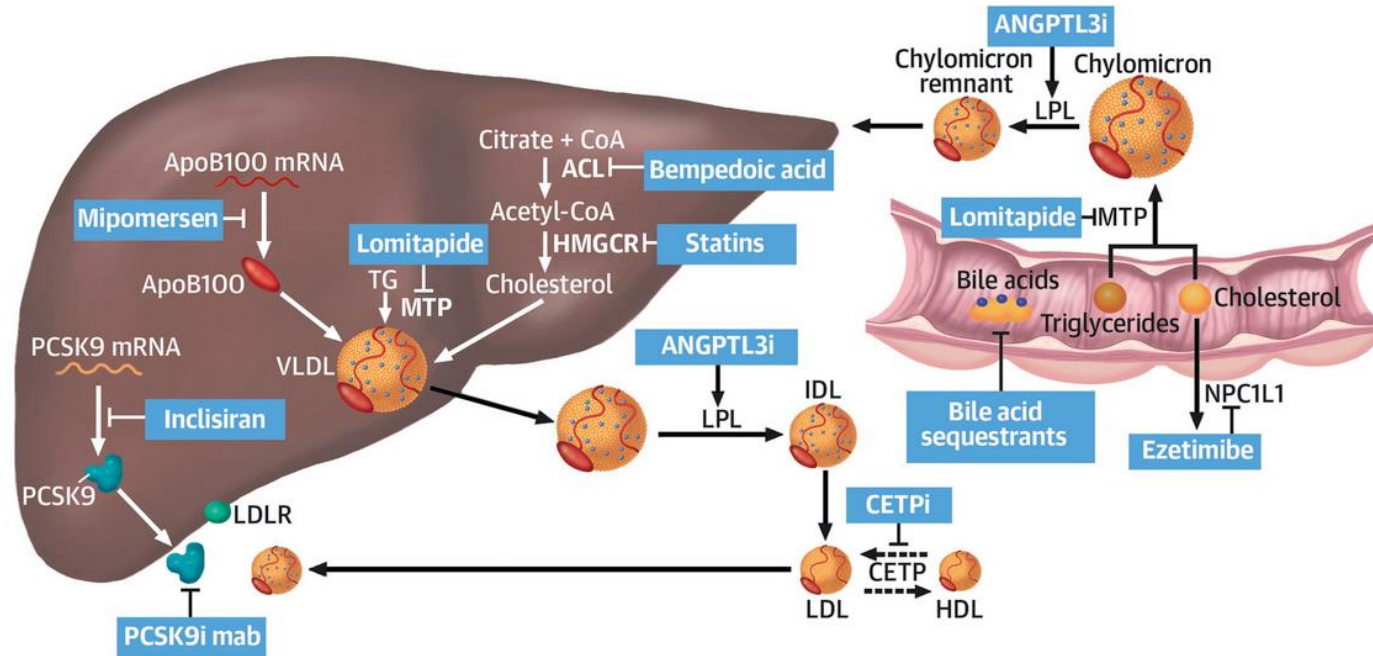
Beleid intensiveren:

- Atorvastatine 40 of 80 milligram, rosuvastatine 10, 20 of 40 mg
- Combinatie van minder sterkwerkende statine (simvastatine, fluvastatine of pravastatine) in combinatie met ezetimib
- Combinatie van een lage dosis van een sterkwerkende statine (atorvastatine 10 of 20 milligram of rosuvastatine 5 milligram) in combinatie met ezetimib.
- PCSK9-antilichamen

Kenmerken van de middelen

- Statines: TC en LDL \downarrow , TG = , HDL =
- Fibraten: TC en LDL =; TG \downarrow , HDL \uparrow
- Ezetimibe: TC en LDL \downarrow
- PCSK-9 remmers: TC en LDL \downarrow
Repatha/praluent icm ezetimibe

CENTRAL ILLUSTRATION: Working Mechanisms of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering Therapies



Nurmohamed, N.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(12):1564-75.

Kinetiek

Tabel 1. Biochemische en farmacologische eigenschappen van de huidig beschikbare statines.							
Statine	atorvastatine	fluvastatine	pravastatine	rosuvastatine	simvastatine	Ezetimibe	Evolocumab
Biologische beschikbaarheid (%)	12	19-29	18	20	5	35-60%	72
Oplosbaarheid	lipofiel	lipofiel	hydrofiel	hydrofiel	lipofiel	lipofiel	lipofiel
Eiwitbinding (%)	80-90	>99	43-55	88	94-98	88-99,7	100
Klaring	lever	lever	nier	lever	lever	Lever (78%) Nier (11%)	lever
Cytochroom	3A4	2C9	-	2C9/2C19	3A4	-	-
Halfwaardetijd (h)	15-30	0,5-2,3	1,3-2,8	20	2-3	22	11-17 dagen
Percentage LDL-reductie (dosis mg)	38-54 (10-80)	17-33 (20-80)	19-40 (10-40)	52-63 (10-40)	28-48 (10-80)	25-56 (icm statine)	63 (na 2 maanden)

Hydrofiel statine = minder spierklachten

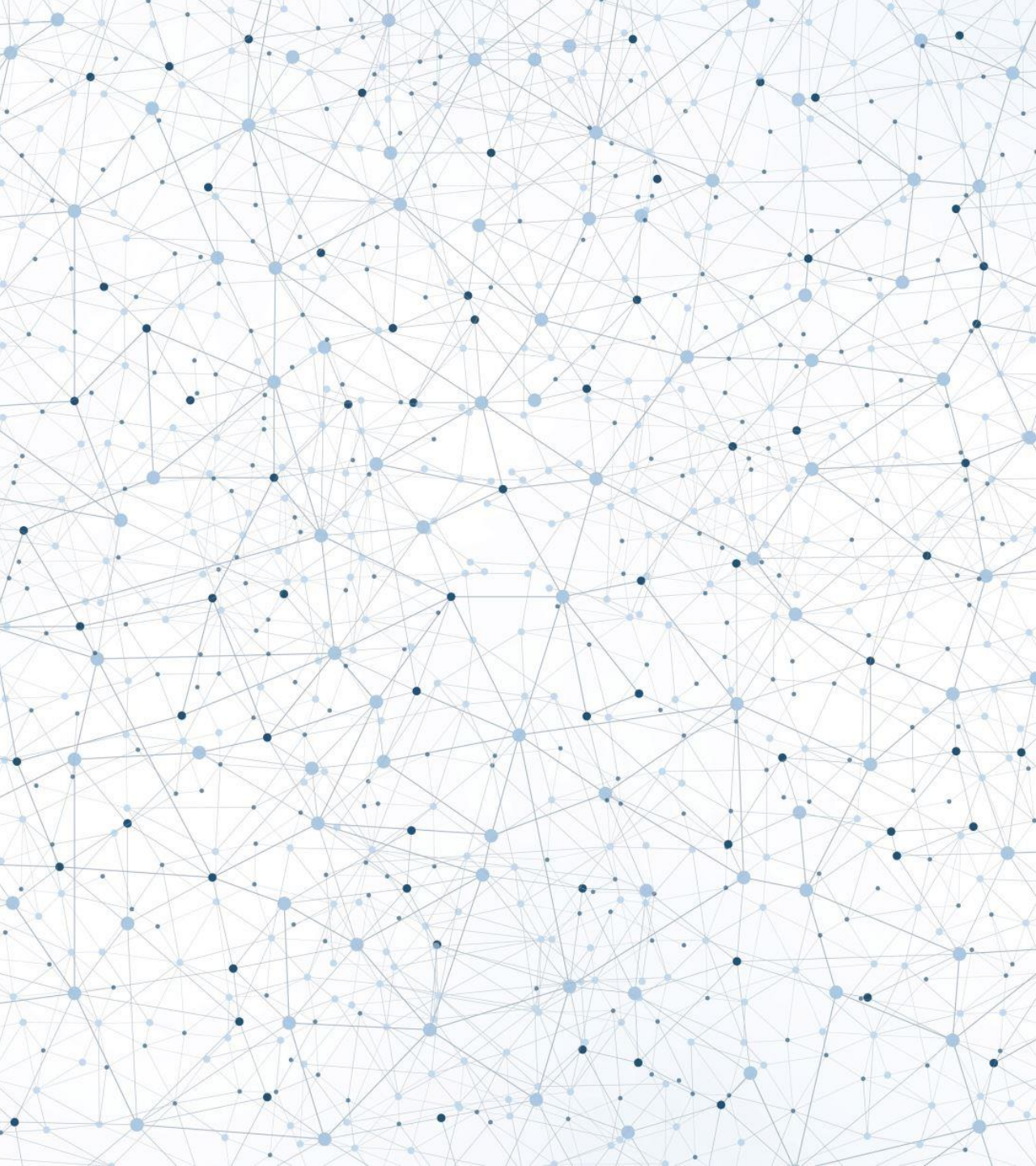
Beleid = kwaliteit van leven ↑

KWETSBARE OUDEREN

- Met HVZ: overweeg staken bij korte levensverwachting
- Zonder HVZ: stoppen

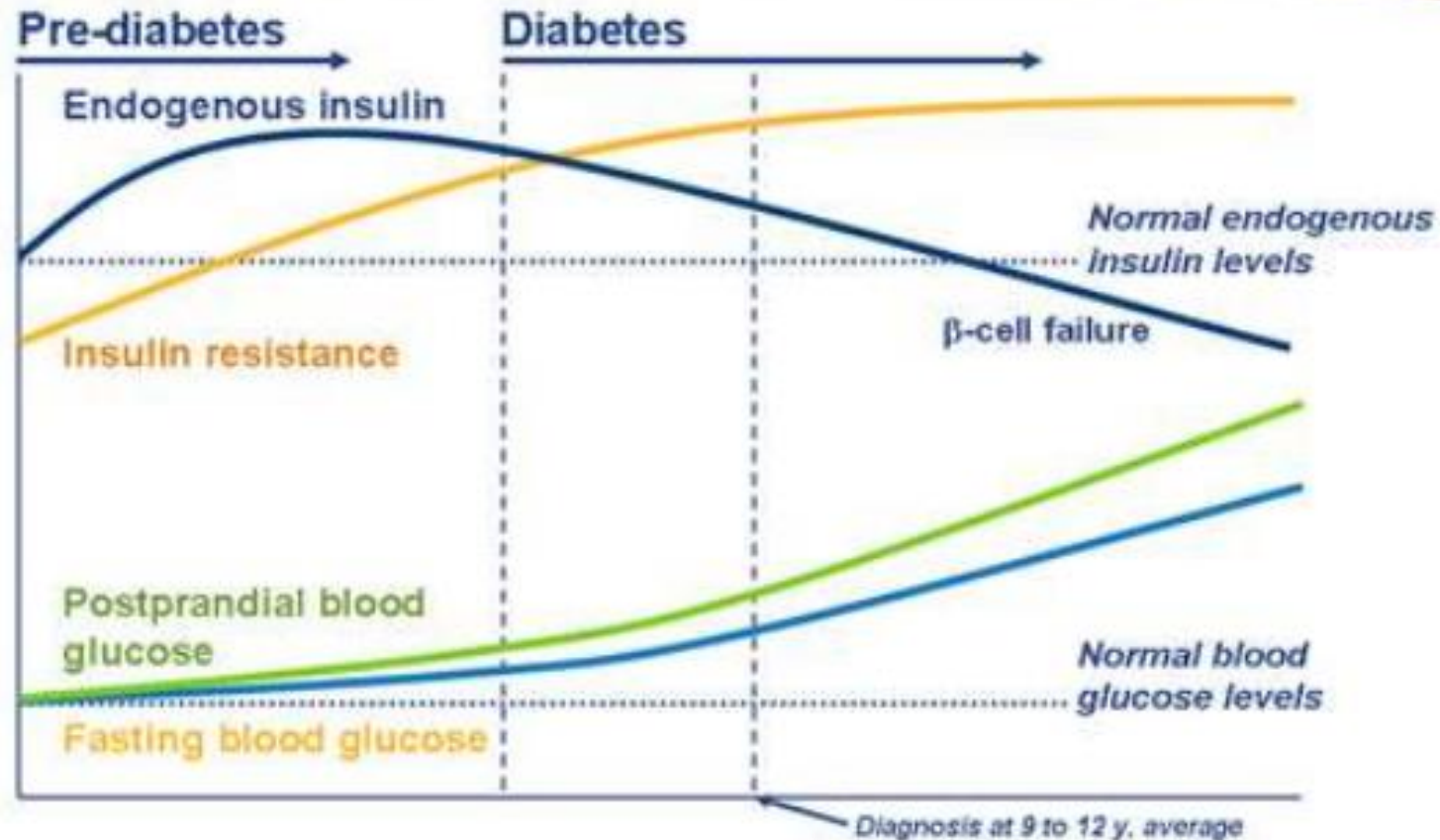
NIET-KWETSBARE OUDEREN

- Stoppen bij onoverkomelijke bijwerkingen



Diabetes

Progression to Type 2 Diabetes



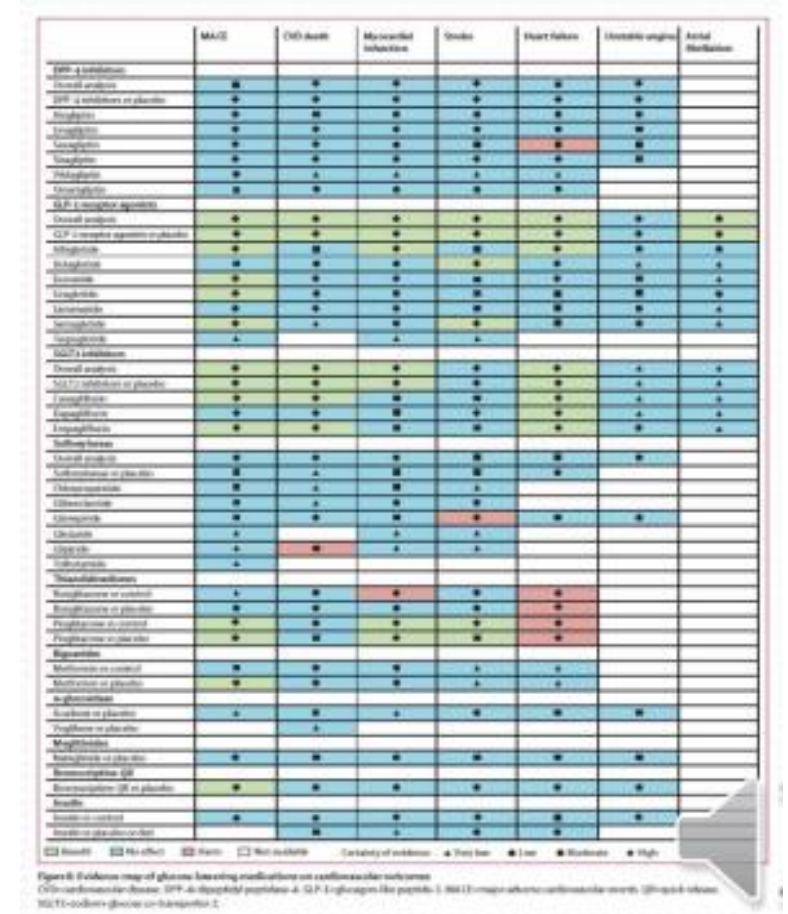
Reproduced with permission from American Diabetes Association, American Diabetes Association, American Diabetes Association Web site, <http://www.diabetes.org/uedocuments/LatinoSlidesAugust05.ppt>, Accessed June 3, 2008.

Lancet maart 2020

Review BS↓ medicatie en cardiovasc. uitkomsten

- 232 systematische review en meta analyses van RCT's
- Cardiovasculaire uitkomsten gedefinieerd als:
 - o MACE (major adverse cardiovascular events)
 - o Cardiovascular death
 - o Myocardial infarction
 - o Stroke
 - o Heart failure
 - o Unstable angina
 - o Atrial fibrillation

Evidence map



Bewijs cardiovasc. uitkomsten metformine

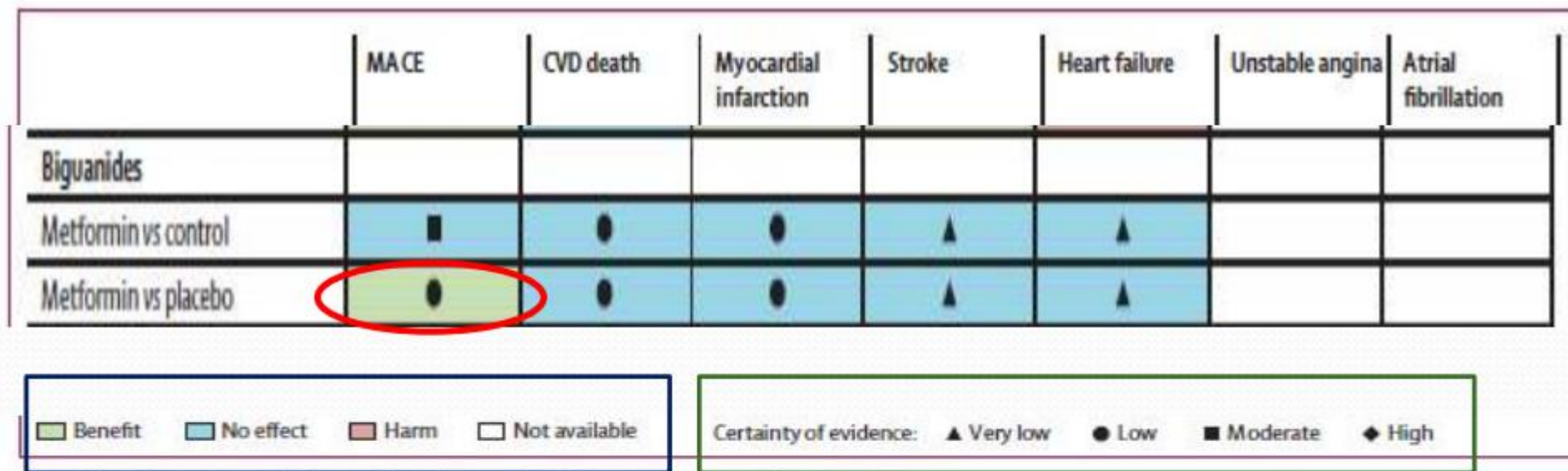
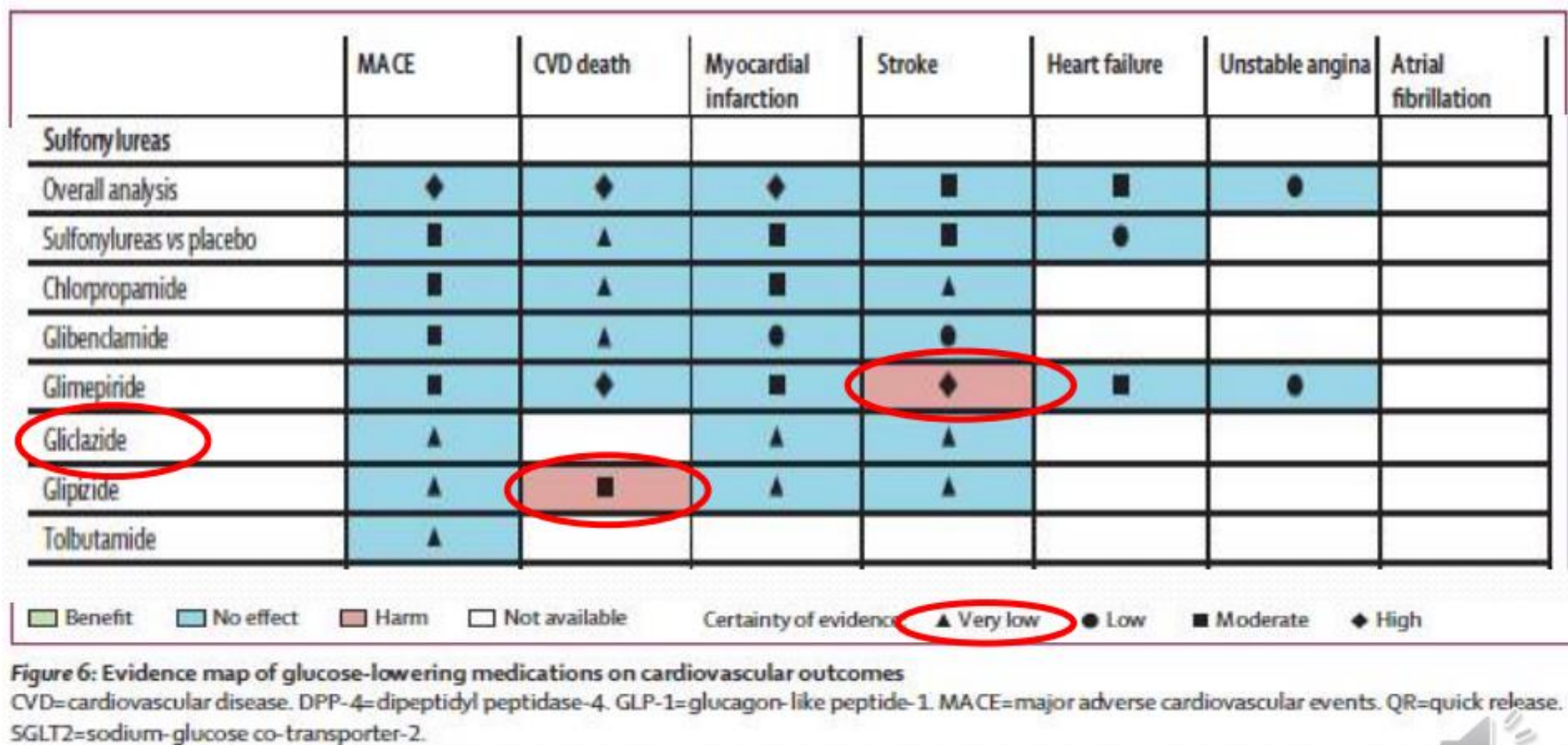


Figure 6: Evidence map of glucose-lowering medications on cardiovascular outcomes
 CVD=cardiovascular disease. DPP-4=dipeptidyl peptidase-4. GLP-1=glucagon-like peptide-1. MACE=major adverse cardiovascular events. QR=quick release. SGLT2=sodium-glucose co-transporter-2.

Bewijs cardiovasc. uitkomsten SUD's



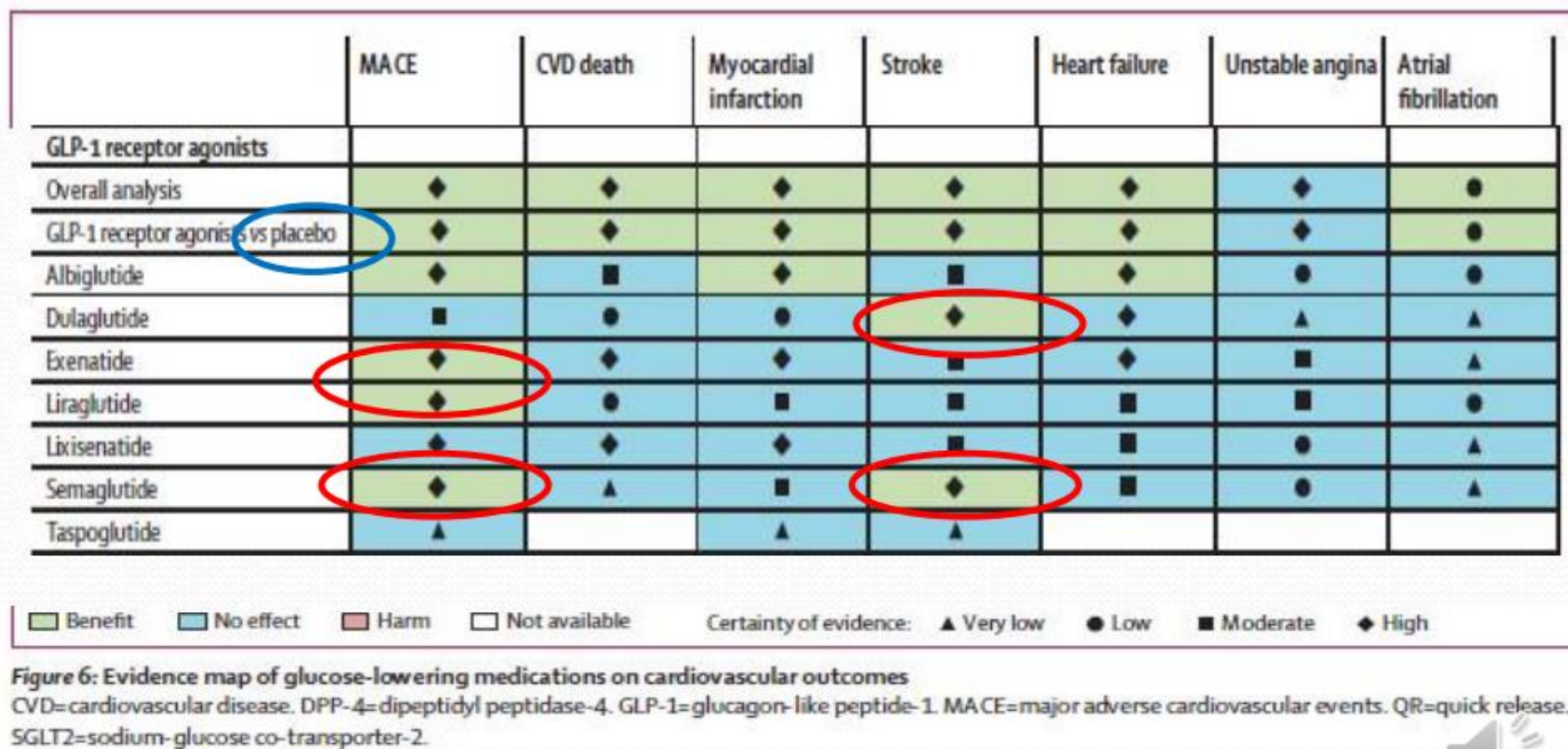
Bewijs cardiovasc. uitkomststen DPP4 remmers

	MACE	CVD death	Myocardial infarction	Stroke	Heart failure	Unstable angina	Atrial fibrillation
DPP-4 inhibitors							
Overall analysis	■	◆	◆	◆	■	◆	
DPP-4 inhibitors vs placebo	◆	◆	◆	◆	◆	◆	
Alogliptin	◆	■	■	●	■	●	
Linagliptin	◆	◆	◆	●	■	■	
Saxagliptin	◆	◆	●	■	■	■	
Sitagliptin	◆	◆	◆	◆	◆	■	
Vildagliptin	●	▲	▲	▲	▲		
Omarigliptin	■	●	●	●	■		

■ Benefit
 ■ No effect
 ■ Harm
 □ Not available
 Certainty of evidence:
 ▲ Very low
 ● Low
 ■ Moderate
◆ High

Figure 6: Evidence map of glucose-lowering medications on cardiovascular outcomes
 CVD=cardiovascular disease. DPP-4= dipeptidyl peptidase-4. GLP-1= glucagon-like peptide-1. MACE= major adverse cardiovascular events. QR=quick release. SGLT2=sodium-glucose co-transporter-2.

Bewijs cardiovasc. uitkomsten GLP-1 agonisten



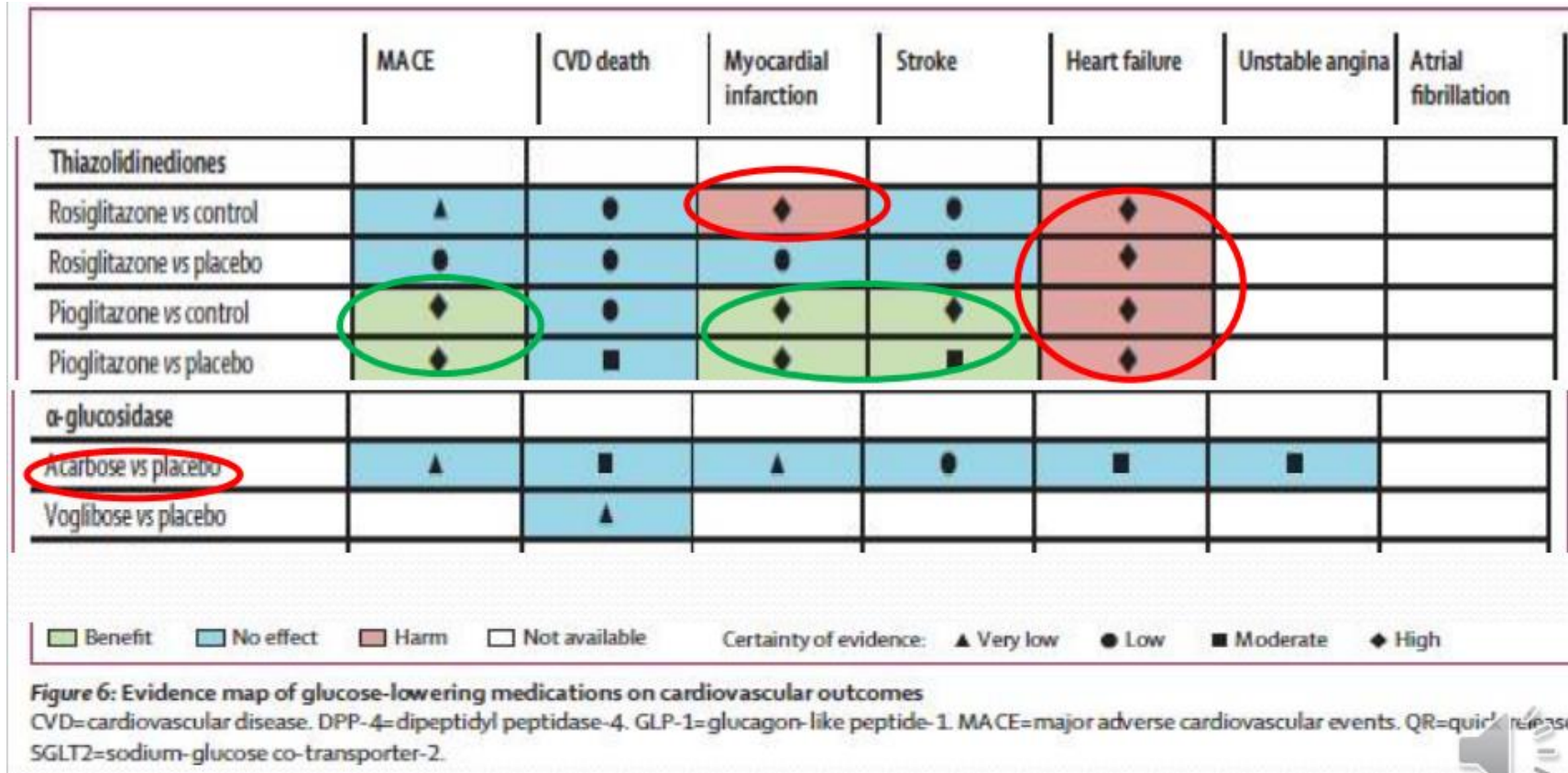
Bewijs cardiovasc. uitkomsten SGLT-2remmers

	MACE	CVD death	Myocardial infarction	Stroke	Heart failure	Unstable angina	Atrial fibrillation
SGLT2 inhibitors							
Overall analysis	◆	◆	◆	◆	◆	▲	▲
SGLT2 inhibitors vs placebo	◆	◆	◆	◆	◆	▲	▲
Canagliflozin	◆	◆	■	■	◆	▲	▲
Dapagliflozin	◆	◆	■	◆	◆	▲	▲
Empagliflozin	◆	◆	■	■	◆	◆	▲

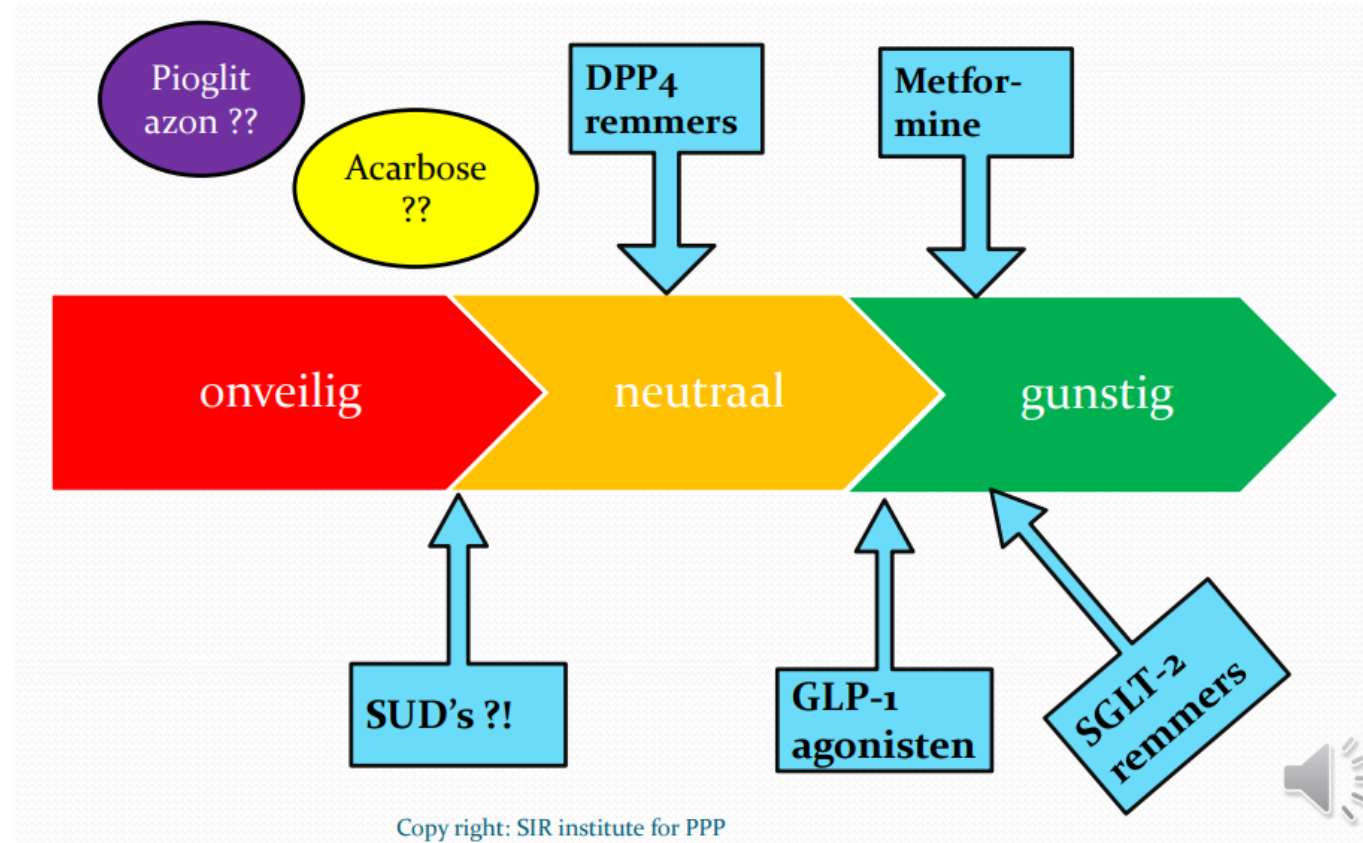
Benefit
 No effect
 Harm
 Not available
 Certainty of evidence: ▲ Very low ● Low ■ Moderate ◆ High

Figure 6: Evidence map of glucose-lowering medications on cardiovascular outcomes
 CVD=cardiovascular disease. DPP-4= dipeptidyl peptidase-4. GLP-1=glucagon-like peptide-1. MACE=major adverse cardiovascular events. QR=quick release. SGLT2=sodium-glucose co-transporter-2.

Bewijs cardiovasc. uitkomsten TZD's en α -glucosidase-R



Cardiovasculaire veiligheid



ESC/EASD guideline 2019 (pre)diabetes and cardiovascular disease

DM2 + HVZ OF
HOOG RISICO HVZ

Stap 1 = SGLT2 of GLP-1
monotherapie

Stap 2 = voeg MF toe

Stap 3 =

- a. voeg GLP-1, SGLT-2 toe
- b. DPP4
- c. basaal insuline
- d. TZD (geen HF historie)
- e. SUD

DM2 ZONDER HVZ
OF HOOG RISICO HVZ

Stap 1 = MF monotherapie

Stap 2 = voeg of DPP4 of GLP-1
of SGLT-2 of TZD toe

Stap 3 = voeg andere middelen
uit stap 2 toe

Stap 4= voeg evt. SUD of basaal
insuline toe

DM2 MET HARTFALEN

Stap 1 = MF of SGLT-2 remmer

Overweeg GLP-1 of sitagliptine/
linagliptine (neutraal effect)

Overweeg insuline

NIET: saxagliptine of TZD's
(pioglitazon).

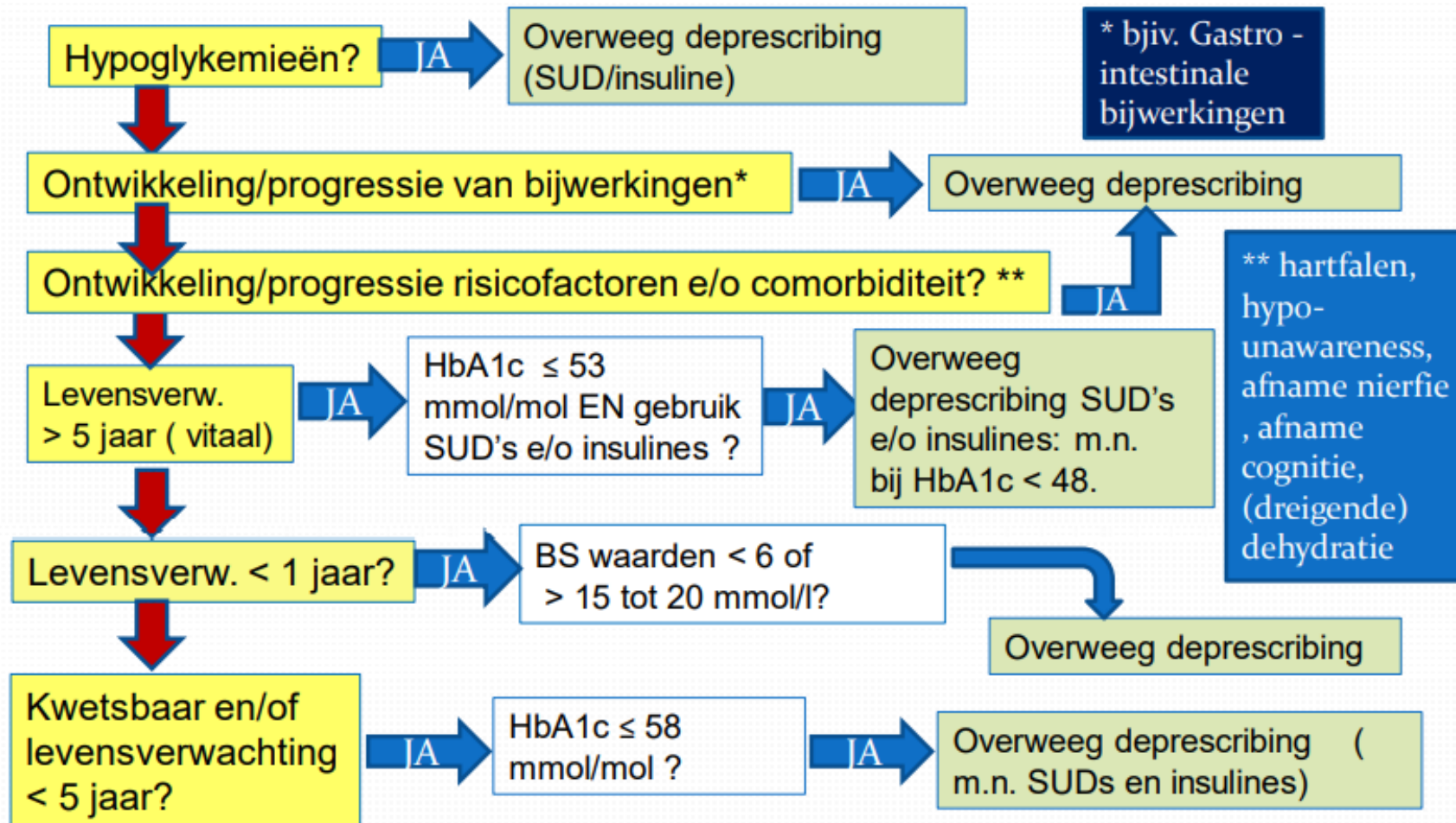
DM2 patiënten \geq 70 jaar:

- o Vitaal (>5 jr levensverwachting): HbA1c tussen 54* en 64 mmol/mol
- o Kwetsbaar e/o levensverwachting < 5 jaar: HbA1c tussen 58 en 69 mmol/mol **
- o Zeer beperkte levensverwachting (< 1 jaar): bloedglucose tussen 6 en 15-20 mmol/l.
* (Geen HbA1c meer nodig)

* m.u.v monotherapie Metformine. Niet lager dan 48 mmol/mol bij gebruik van SUD's, insulines !

** Voorkom symptomen van hypo- en hyperglykemie

Deprescribing BS medicatie bij DM2 patient ≥ 70 jaar 'mogelijk' algoritme



(relevante) Complicaties

1. Retinopathie: Zorg dat de bloedsuiker, bloeddruk en cholesterol goed blijven.
 - a) behandeling: een laserbehandeling/injecties in het oog (anti-VEGF)/een operatie
2. Neuropathie: Zorg dat de bloedsuiker goed gereguleerd blijft
 - a) SNRI, TCA of anti epilepticum/combinatie middelen uit stap 1/sterk opioïde

SGLT-2 remmers: waarschuwingen

M.b.t. risico amputaties:

- risicofactoren: Perifere vaatziekte, neuropathie
- routinematige voetzorg, voldoende hydratatie
- Overweeg staken bij complicaties aan benen en/of voeten (zoals huidzweer, infectie).

M.b.t. risico DKA:

- risicofactoren: lage bètacelfunctiereserve, beperkte voedselinname, dehydratie, dosisverlaging insuline, acute ziekte, operatie of alcoholmisbruik.
- alarmsymptomen: o.a. misselijkheid, braken, anorexie, buikpijn, extreme dorst, ademhalingsproblemen, verwardheid, ongewone vermoeidheid, slaperigheid
- inname (tijdelijk) staken bij een chirurgische ingreep.

M.b.t. Syndroom van Fournier:

- Alarmsymptomen (spoed) bij hevige pijn, gevoeligheid, erytheem of zwelling in genitale of perineale gebied, i.c.m. koorts of malaise.

Pauze 5 minuten



Geregistreerde indicaties

	Dapagliflozine	Empagliflozine	Canagliflozine	Ertugliflozine
Diabetes mellitus type 2	✓	✓	✓	✓
HFrEF	✓	✓	X	X
HFpEF	X	✓	X	X
Chronische nierschade	✓	X	X	X

HFrEF: hartfalen met verminderde (*reduced*) LVEF (< 40%)

HFpEF: hartfalen met behouden (*preserved*) LVEF (\geq 50%)

Behandeling hartfalen

NHG-Standaard *Hartfalen* (2021):

- SGLT2-remmers (dapagliflozine en empagliflozine) alleen te overwegen bij patiënten met hartfalen én DM2.

ESC *Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure* (2021):

- SGLT2-remmers (dapagliflozine en empagliflozine) aanbevolen bij chronische symptomatische HFrEF

Werkingsmechanisme SGLT2-remmers:

SGLT2-remmers:

- blokkade van natriumglucose-cotransporter 2 in de nieren
- uitscheiding van glucose en natrium met urine
- vermindering van intraglomerulaire druk
- osmotische diurese

Effecten bij hartfalen:

- verlaging volumeoverbelasting
- verlaging bloeddruk
- verlaging pre- en afterload
- vermindering cardiale remodelering

Uitkomst	Dapagliflozine	Placebo	Hazard of odds ratio	NNT
Primair gecombineerde eindpunt: sterfte door cardiovasculaire oorzaken en verergering van hartfalen	16,3%	21,2%	HR 0,74 (0,65 tot 0,85)	21 gedurende 18,2 maanden
Primair eindpunt: sterfte door cardiovasculaire oorzaken	9,6%	11,5%	HR 0,70 (0,59 tot 0,83)	53 gedurende 18,2 maanden
Primair eindpunt: verergering door hartfalen	9,7%	13,4%	HR 0,82 (0,69 tot 0,98)	28 gedurende 18,2 maanden
Secundair eindpunt: klinisch relevante verbetering kwaliteit van leven	58,3%	50,9%	OR 1,15 (1,08 tot 1,23)	14 gedurende 8 maanden

Werkzaamheid: effect SGLT2-remmers op HVZ (1)

DAPA-HF studie:

- dapagliflozine versus placebo
- 4.744 patiënten met HFrEF
- mediane follow-up 18,2 maanden

Werkzaamheid: effect SGLT2- remmers op HVZ (2)

EMPEROR-Reduced studie:

empagliflozine versus placebo

3.730 patiënten met HFrEF

mediane follow-up 16 maanden

Uitkomst	Empagliflozine	Placebo	Hazard ratio	NNT
Primair gecombineerde eindpunt: cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen	19,4%	24,7%	HR 0,75 (0,65 tot 0,86)	19 gedurende 16 maanden
Primair eindpunt: cardiovasculaire sterfte	10,0%	10,8%	HR 0,92 (0,75 tot 1,12)	- (niet significant)
Primair eindpunt: ziekenhuisopname door hartfalen	13,2%	18,3%	HR 0,69 (0,59 tot 0,81)	20 gedurende 16 maanden
Secundair eindpunt: afname nierfunctie (eGFR)	0,55 ml/min	2,28 ml/min	HR 1,73 (1,10 tot 2,37)	-

Werkzaamheid: effect SGLT2-remmers op HVZ (3)

Uitkomst	Empagliflozine	Placebo	Hazard ratio	NNT
Primair gecombineerde eindpunt: cardiovasculaire sterfte of ziekenhuisopname voor hartfalen	13,8%	17,1%	HR 0,79 (0,69 tot 0,90)	31 gedurende 26,2 maanden
Primair eindpunt: cardiovasculaire sterfte	7,3%	8,2%	HR 0,91 (0,76 tot 1,09)	- (niet significant)
Primair eindpunt: ziekenhuisopname door hartfalen	8,6%	11,8%	HR 0,71 (0,60 tot 0,83)	32 gedurende 26,2 maanden
Secundair eindpunt: afname nierfunctie (eGFR)	1,25 ml/min	2,62 ml/min	HR 1,36 (1,06 tot 1,66)	-

EMPEROR-Preserved studie:

- empagliflozine versus placebo
- 5.988 patiënten met hartfalen met LVEF>40%
- mediane follow-up 26,2 maanden

Veiligheid SGLT2-remmers

Bijwerkingen:

- volumedepletie (> 10% van de patiënten)
- genitale infecties, urineweginfecties, dorst, pruritus, constipatie, uitslag, polyurie/dysurie, duizeligheid en rugpijn (1 tot 10% van de patiënten)

Geen grote verschillen in bijwerkingen tussen SGLT2-remmers

Onvoldoende bekend over langetermijneffecten bij hartfalen. Bij DM2 mogelijk verhoogd risico op:

- Ketoacidose, amputaties, fracturen

De praktijk SGLT2-remmers

Toediening als orale tablet: 1 maal daags 1 dosis, op elk moment van de dag

Geen klinisch relevante interacties bekend

Voorzichtig bij patiënten met:

- verhoogd risico op bloeddrukval (cardiovasculair risico, antihypertensiva, hypotensie, ≥ 75 jaar)
- verhoogd risico op ketoacidose (lage bètacelfunctiereserve, beperkte voedsel/vochtinname, verlaagde insulinedosering, verhoogde insulinebehoefte)

SGLT2-remmer bij DM2 tijdelijk staken en contact opnemen met huisarts bij:


- beperkte voedselinname, koorts, misselijkheid, braken, extreme dorst, chirurgische ingreep

Kosten en vergoeding

	Kosten per jaar	Vergoeding	Voorwaarden
Dapagliflozine	€ 550	✓	Volwassen patiënten met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch HFrEF
Empagliflozine	€ 550	✓	Volwassen patiënten met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch HFrEF

Sacubitril/valsartan:

- volwassenen met symptomatisch chronisch HFrEF



HFrEF: hartfalen met verminderde
(*reduced*) LVEF (< 40%)

Geregistreerde indicatie Entresto

Behandeling hartfalen

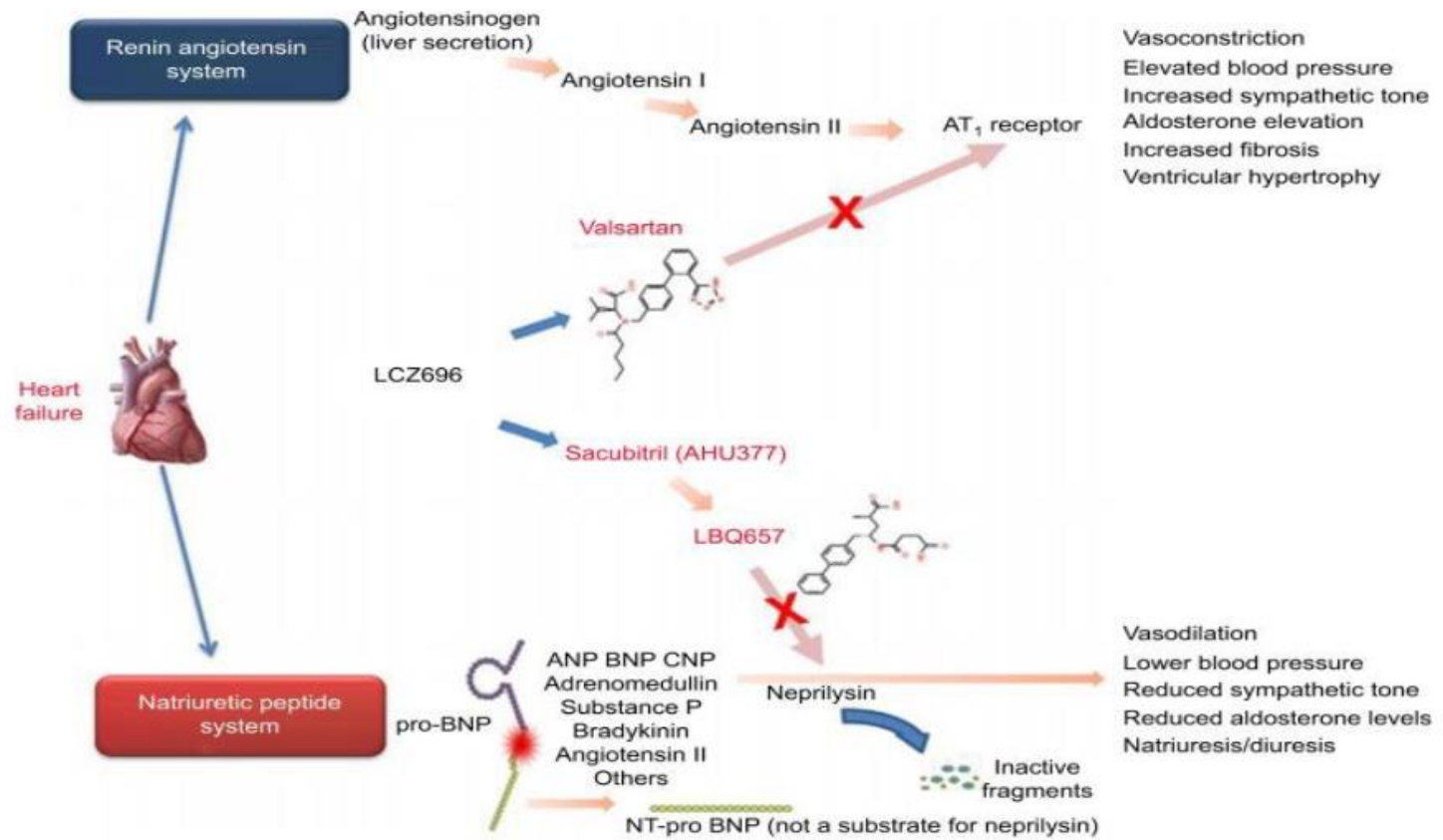
NHG-
Standaard
Hartfalen
(2021):

sacubitril/valsartan niet
aanbevolen in de eerste
lijn

*ESC Guidelines
for the
diagnosis and
treatment of
acute and
chronic heart
failure (2021):*

sacubitril/valsartan als
alternatief voor een ACE-
remmer bij chronische
symptomatische HFrEF

Entresto ARNI (sacubitril/valsartan)



Werkingsmechanisme sacubitril/valsartan:

Sacubitril:

- remming enzym neprilysine → remming afbraak natriuretische peptiden
- toename vaatverwijding en uitscheiding natrium en water
- antihypertrofe en antifibrotische effecten

Valsartan:

- blokkeren angiotensine-2-receptor
- verlaging bloeddruk
- vermindering water- en zoutretentie
- vermindering cardiale remodelering en linkerventrikelhypertrofie

Werkzaamheid: effect sacubitril/valsartan op HVZ

PARADIGM-HF studie:

sacubitril/valsartan versus enalapril

8.442 patiënten met HFrEF

mediane follow-up 27 maanden

Uitkomst	Sacubitril/valsartan	Enalapril	Hazard ratio of verschil	NNT
Primair eindpunt: sterfte door cardiovasculaire oorzaken	21,8%	26,5%	HR 0,80 (0,73 tot 0,87)	32 (gedurende 27 maanden)
Primair eindpunt: aantal ziekenhuisopnames door verslechtering hartfalen	12,8%	15,6%	HR 0,79 (0,71 tot 0,89)	36 (gedurende 27 maanden)
Secundair eindpunt: kwaliteit van leven (gemeten met KCCQ)	-2,99 punten	-4,63 punten	Verskil 1,64 (0,63 tot 2,65)	-

Veiligheid sacubitril/valsartan

Bijwerkingen:

- hypotensie
- verminderde nierfunctie
- hyperkaliëmie (serumkalium > 5,4 mmol/l)

Langetermijnveiligheid: cognitie?

- amyloïdplaques in hersenen door remming neprilysine → associatie met dementie
- nog geen effecten gezien in klinische studies

De praktijk sacubitril/valsartan

Toediening als orale tablet: 2 maal daags een tablet (dosering opbouwen)

Contra-indicaties: angio-oedeem in voorgeschiedenis, ernstige leverfunctiestoornissen (een lagere dosering voorschrijven)

Interacties met o.a.:

- ACE-remmers i.v.m. angio-oedeem (niet gelijktijdig gebruiken)
- ARB's/aliskiren i.v.m. hypotensie en syncope (niet gelijktijdig gebruiken)

Aandachtspunten:

- alleen starten bij bloeddruk > 100 mmHg
- tijdelijk staken bij hypotensie
- sacubitril/valsartan niet uitwisselbaar met valsartan i.v.m. verschil biologische beschikbaarheid

Kosten en vergoeding

	Kosten per jaar	Vergoeding	Voorwaarden
Sacubitril/valsartan	€ 1.700	✓	<ul style="list-style-type: none">• Volwassen patiënten met symptomatisch (NYHA II-IV) chronisch HFrEF• RAS-remmer en bètablokker niet voldoende• Vervangt RAS-remmer

Let op bij (dreigende) uitdroging: Soms moet uw patiënt **medicijnen** **even overslaan**



(dreigende) dehydratie

Bij verminderde nierfunctie: 30-50ml/min:

1. Metformine staken
2. SGLT-2 remmers staken
3. Diuretica en RAS-remmers (dus ook aldosteronreceptorblokkers) halveren of staken

Nieuwe ontwikkelingen SGLT2-remmers

Dapagliflozine bij HFpEF (hartfalen met behouden (*preserved*) LVEF ($\geq 50\%$))

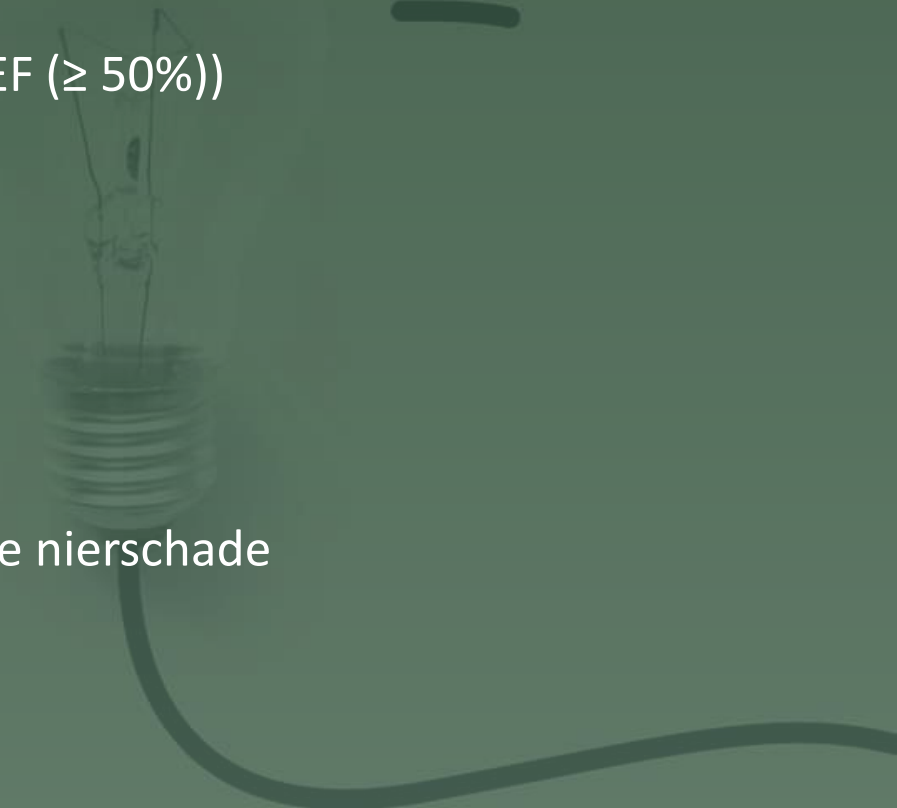
DELIVER studie: dapagliflozine versus placebo bij HFpEF

- resultaten verwacht in 2023

Empagliflozine bij chronische nierschade

EMPA-KIDNEY studie: empagliflozine versus placebo bij chronische nierschade

- resultaten verwacht in 2023



Nieuwe ontwikkelingen sacubitril/valsartan

Sacubitril/valsartan bij HFpEF

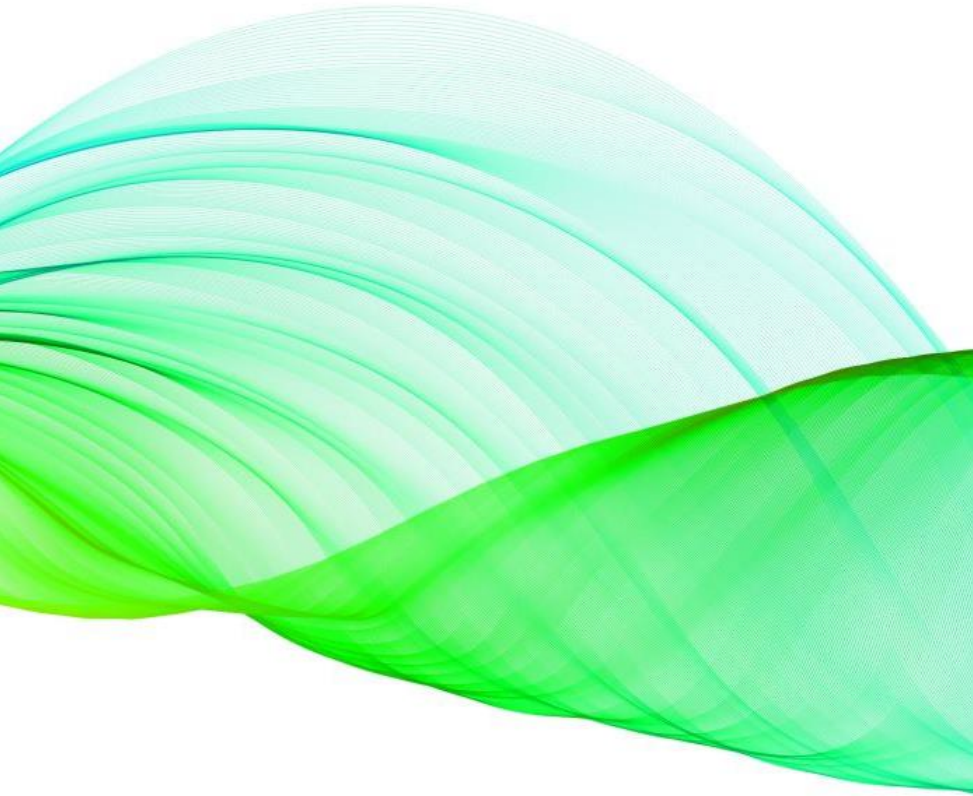
- Resultaat: geen verschil voor cardiovasculaire sterfte
- PARAGON-HF studie: sacubitril/valsartan versus valsartan

Sacubitril/valsartan bij secundaire preventie na myocardinfarct

- Resultaat: geen voordeel vergeleken met ramipril
- PARADISE-MI studie: sacubitril/valsartan versus ramipril

Sacubitril/valsartan en cognitieve effecten

- Resultaat: geen significant effect op cognitie vergeleken met valsartan
- PERSPECTIVE studie: sacubitril/valsartan versus valsartan: Publicatie verwacht in eind 2022/2023



Voorschrijfcascades

Voorschrijfcascade 1

Een vrouw van 86 jaar oud komt maar niet van haar gehoest af.

Indicaties: Depressie, Hypertensie, MI in het verleden (op 81j leeftijd)

Medicatie in gebruik: Amitriptyline 2 dd 25mg, metoprolol 1 dd 50 mg mga, acetylsalicylzuur 1 dd 80 mg en atorvastatine 1 dd 40mg

Ze is het afgelopen jaar langs een allergoloog, een gastro-enteroloog en een KNO-arts geweest. Van elke arts kreeg ze een ander geneesmiddel voorgeschreven; nasale steroïde voor verdenking allergie, een protonpompremmer voor verdenking reflux en twee verschillende astma-inhalatoren.

Ze heeft echter nog steeds last van haar hoest...

Wat blijkt?

- ❑ Het antidepressivum amitriptyline veroorzaakte een **droge mond**
- ❑ Dat leidde tot het hoesten
- ❑ Na het stoppen van de amitriptyline konden de **vier andere geneesmiddelen** ook gestaakt worden.

Voorschrijfcascade 2

- Man 71 jaar
- Krijgt amlodipine voor hypertensie.
- Bijwerking oedeem in zijn enkels (na 3 weken).
- Hiervoor krijgt hij de plaspillen furosemide en spironolacton.
- Klachten na 3 weken: overmatig plassen
- Uroloog start het geneesmiddel fesoterodine voor urine-incontinentie.
- Na een maand valt hij. Bij ziekenhuisopname meldt hij dat hij ook al een tijdje last heeft van een droge mond, wat een bekende bijwerking is van de fesoterodine.



Oorzaak cascade is amlodipine
wat voor oedeem zorgde.



Dit had makkelijk vervangen
kunnen worden door een ander
middel!

Voorschrijfcascade 3



1

- Patiënt gebruikt ramipril
- Ontwikkelt hoest
- Krijgt dextromethorfan
- Helpt niet, lorazepam voor slapen erbij
- Cognitieve achteruitgang



2

- Krijgt voor hoge bloeddruk calciumantagonist
- Oedeem = furosemide erbij
- Verergering incontinentie = starten oxybutynine
- Cognitieve achteruitgang en verwardheid neemt toe = donezepil toevoegen + risperidon
- Parkinsonisme ontwikkelt = starten levodopa



3

- Chronisch ASA gebruik en ibuprofen erbij
- Starten omeprazol
- Langdurig omeprazol zorgt voor tekort aan vitamine B12 (en andere vitaminen en mineralen)
- Substitutie noodzakelijk



OXYBUTYNINE EN DONEZEPIL ZIJN ELKAARS
ANTAGONISTEN.



ONDERTUSSEN ZIJN ER ZOVEEL
GENEESMIDDELEN MET CENTRALE WERKING DAT
NIET ALLEEN DE COGNITIEVE FUNCTIES NADELIG
WORDEN
BEÏNVLOED, MAAR OOK HET VALRISICO VERHOOGD
IS!

Casussen – Menti.com

Met prijs voor de nr. 1

Code: **6979 0262**



1

Uw patiënt, de heer de Wit, 70 jaar, heeft 3 jaar geleden een myocardinfarct gehad, waarna stentplaatsing heeft plaatsgevonden. Hij is goed hersteld, er is geen sprake van hartfalen of hartritmestoornissen. Momenteel gebruikt hij de volgende geneesmiddelen: clopidogrel 1 x dgs 75mg, enalapril 1 x dgs 10mg, metoprolol 2 x dgs 50mg, simvastatine 1 x dgs 40mg, pantoprazol 1 x dgs 40mg.

Hij heeft kort na de stentplaatsing een lichte maagbloeding gehad, waarvan hij ook is hersteld. Hij klaagt momenteel veel over vermoeidheid bij inspanning. Enkele gegevens: LDL 1,7 mmol/L, Na 138mmol/L, K 4,1 mmol/L, eGFR 70ml/min, bloeddruk 115/75, pols 50/min.

Welke van de volgende aanpassingen valt op grond van deze informatie te overwegen?

- a. Stop pantoprazol
- b. Voeg acetylsalicylzuur toe
- c. Bouw metoprolol af
- d. Verlaag de dosering enalapril

2

Uw patiënt de heer Janssen, 80 jaar, myocardinfarct op zijn 76e jaar, gebruikt acetylsalicylzuur 80mg, enalapril 1 x dgs 5mg, hydrochloorthiazide 1 x dgs 25mg en simvastatine 1 x dgs 40mg. Hij is goed hersteld en voelt zich momenteel naar omstandigheden goed.

Enkele gegevens: eGFR 66 ml/min, bloeddruk 151/70 mm Hg, LDL 2,0 mmol/L, Na 135 mmol/L, K 4,1 mmol/L en pols 65/min.

Welke aanpassing van de farmacotherapie is op basis van deze waarden wenselijk?

- a. Hydrochloorthiazide vervangen door metoprolol i.v.m. MI.
- b. Enalapril verhogen in verband met hypertensie
- c. Simvastatine vervangen door atorvastatine 1 x daags 40mg vanwege het te hoge LDL.
- d. Op basis van deze gegevens is een aanpassing niet nodig

3

Bij een vrouw van 90 jaar met diabetes met complicaties wordt systolische hartfalen geconstateerd. Zij vertoont duidelijke tekenen van vochtretentie, o.a. nachtelijke dyspnoe.

Enkele gegevens: neuropathie, HbA1c 69 mmol/mol, eGFR 40ml/min, K 4,4 mmol/L, Na 123 mmol/L, bloeddruk 110/70 mm Hg. Medicatie: gliclazide, insuline voor de nacht, oxazepam zn.

Welke medicatie kan hier het beste worden gestart?

- a. Furosemide
- b. Furosemide + enalapril
- c. Furosemide + enalapril + spironolacton
- d. Furosemide + valsartan + ivabradine

4

Een man van 72 wordt voor hartfalen behandeld met furosemide 2 x dgs 80mg en enalapril 2 x dgs 2,5mg. Hij heeft hardnekkige klachten van nachtelijke dyspnoe die verminderen als hij enige tijd rechtop gaat zitten. Enkele parameters: eGFR 62ml/min, bloeddruk 126/85 mm Hg, K 4,1 mmol/L, Na 130 mmol/L, pols 77/min regulair.

Wat is op basis van deze gegevens een zinnige aanpassing van de farmacotherapie?

- a. Verhoging van de dosering enalapril.
- b. Toevoegen van metoprolol in lage dosering 2 x dgs 12,5mg.
- c. Omzetten furosemide naar bumetanide.
- d. Toevoegen van spironolacton.

5

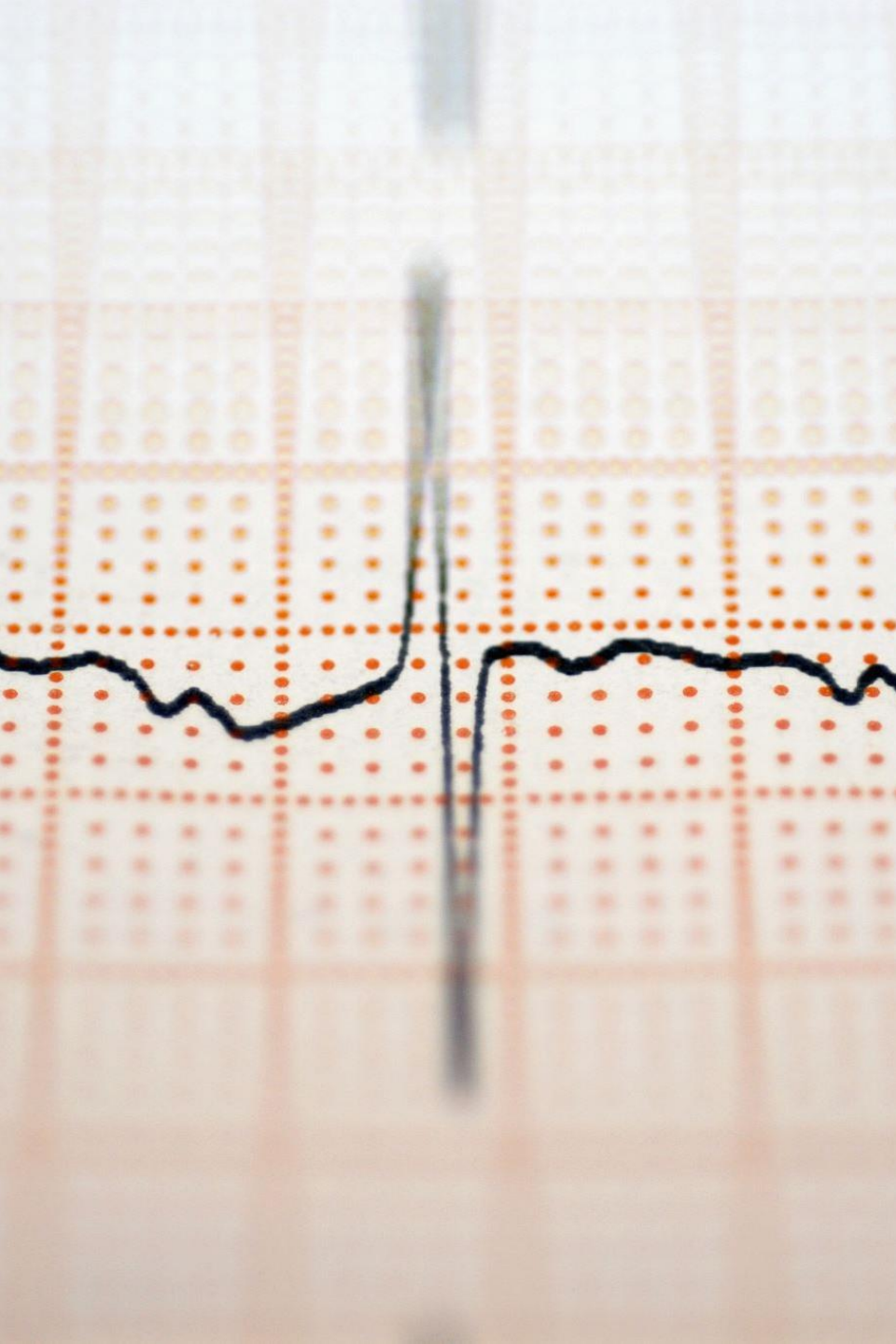
Waarom wordt een ACE-remmer na een acuut Coronair syndroom (ACS) gegeven?

- a. Omdat een ACE-remmer het risico op nierschade na een ACS verlaagt.
- b. Omdat het een gunstig effect op het beschadigde endotheel heeft
- c. Omdat het de remodelling onderdrukt indien hartfalen zich ontwikkelt.
- d. Omdat het de kans op hypokaliemie na een ACS verkleint.

Take home messages

- ✓ Hypertensie
- ✓ Hartfalen
- ✓ Dislipidemie
- ✓ Diabetes
- ✓ Keuze geneesmiddelen





Hypertensie

- Groepen zijn gelijkwaardig aan elkaar

Hartfalen

- ❑ Entresto (sacubitril/valsartan) niet aanbevolen in de eerste lijn

Dislipidemie

KWETSBARE OUDEREN

- Met HVZ: overweeg staken bij korte levensverwachting
- Zonder HVZ: stoppen

NIET-KWETSBARE OUDEREN

- Stoppen bij onoverkomelijke bijwerkingen

Beleid = kwaliteit van leven ↑

Diabetes

Welk middel past het best bij deze DM2 patiënt, rekening houdend met o.a :

Effect (invloed op insuline resistentie, mate v. betacelfalen)

Veiligheid (nierfunctie, kwetsbare ouderen, hypo's, comedicaatie, IA's, CI's/comorbiditeit, cardiovasc veiligheid , intercurrente ziekte, etc).

Goede begeleiding bij gebruik van SGLT-2 remmers is gewenst.

Keuze geneesmiddelen

**Keuze = afhankelijk van
patiëntkarakteristieken**

Dosisaanpassing bij
verminderde
nierfunctie/elektrolyten
stoornissen

(Tijdelijk) stop bij
dreigende dehydratie

Wees alert op
geneesmiddel bekende
bijwerkingen/complicaties

Menti.com

Code: 6979 0262

Dank voor jullie aandacht!
